

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

N°

THÈSE

Année 1909

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le 8 Juillet 1909, à 1 heure

PAR

Louis VINCENT

NÉ LE 9 MAI 1883, A PARIS

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DU

“ CASIMIROA EDULIS ”

Président : M. ALBERT ROBIN, Professeur.

Juges : MM. {
{ DIEULAFOY, Professeur.
{ CHANTEMESSE, Professeur.
{ RENON, Agrégé.

Le Candi lui répondra aux différentes questions qui lui seront faites sur les différentes parties de l'enseignement médical.

PARIS

IMPRIMERIE LEVÉ

17, RUE CASSETTE, 17

1909

Travail du service de Clinique Thérapeutique
de M. le Professeur ALBERT ROBIN

A L'HOPITAL BEAUJON

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DU

“ CASIMIROA EDULIS ”

UNIVERSITÉ DE PARIS. — FACULTÉ DE MÉDECINE.

Le Doyen..... M. LANDOUZY

PROFESSEURS :

	MM.
Anatomie.....	NICOLAS
Physiologie.....	CH. RICHET
Physique médicale.....	GARIEL
Chimie organique et chimie générale.....	GAUTIER
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....	BLANCHARD
Pathologie et thérapeutique générales.....	BOUCHARD
Pathologie médicale.....	BRISSAUD
Pathologie chirurgicale.....	DEJERINE
Anatomie pathologique.....	LANNELONGUE
Histologie.....	P. MARIE
Opérations et appareils.....	PRENANT
Pharmacologie et matière médicale.....	HARTMANN
Thérapeutique.....	POUCHET
Hygiène.....	GILBERT
Médecine légale.....	CHANTEMESSE
Histoire de la médecine et de la Chirurgie.....	THOINOT
Pathologie expérimentale et comparée.....	CHAUFFARD
	ROGER
	HAYEM
Clinique médicale.....	DIEULAFOY
	DEBOVE
	LANDOUZY
	HUTINEL
Maladies des enfants.....	G. BALLET
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.....	GAUCHER
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques....	RAYMOND
Clinique des maladies du système nerveux.....	DELBET
	QUENU
Clinique chirurgicale.....	RECLUS
	SEGOND
Clinique ophtalmologique.....	DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires.....	ALBARRAN
	BAR
Clinique d'accouchements.....	PINARD
	RIBEMONT-DES-SAIGNES
Clinique gynécologique.....	POZZI
Clinique chirurgicale infantile.....	KIRMISSON
Clinique thérapeutique.....	A. ROBIN

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

MM.	MM.	MM.	MM.
AUVRAY	CUNEO	LAUNOIS	NOBECOURT
BALTHAZARD	DEMELIN	LECÈNE	OMBREDANNE
BRANCA	DESGREZ	LEGREY	POTOCKI
BEZANÇON (FER ^d .)	DUVAL (PIERRE)	LENORMANT	PROUST
BRINDEAU	GOSSET	LOEPER	RENON
BROCA (ANDRÉ)	GOUGET	MACAIGNE	RICHAUD
BRUMPT	JEANNIN	MAILLARD	RIEFFEL
CARNOT	JEANSELME	MARION	SICARD
CASTAIGNE	JOUSSET (ANDRÉ)	MORESTIN	ZIMMERN
CLAUDE	LABBÉ (MARCEL)	MULON	
COUVELAIRE	LANGLOIS	NICLOUX	

Par délibération, en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

353

N°

THÈSE

Année 1909

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le 8 Juillet 1909, à 1 heure

PAR

Louis VINCENT

NÉ LE 9 MAI 1883, A PARIS

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DU

“ CASIMIROA EDULIS ”



Président : M. ALBERT ROBIN, Professeur.

Juges : MM. {
DIEULAFOY, Professeur.
CHANTEMESSE, Professeur.
RENON, Agrégé.

Le Candidat répondra aux différentes questions qui lui seront faites sur les différentes parties de l'enseignement médical.

PARIS

IMPRIMERIE LEVÉ

17, RUE CASSETTE, 17

1909

Meis et Amicis



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR ALBERT ROBIN

*Professeur de Clinique thérapeutique,
Membre de l'Académie de Médecine,
Commandeur de la Légion d'Honneur.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Monsieur le Professeur DEBOVE,
Monsieur le Professeur ROBIN,
Monsieur le Professeur HUTINEL,
Monsieur le Professeur BAR,
Monsieur le Professeur BERGER,
Monsieur le Professeur agrégé TUFFIER.

INTRODUCTION

Le *Casimiroa edulis* est une plante de la famille des Rutacées dont la teinture est employée au Mexique comme hypnotique.

Le *Casimiroa* n'avait pas, d'une façon précise, été employé en France, lorsqu'il y a deux ans le professeur Albert Robin commença à en faire usage dans son service. Les résultats obtenus apparurent des plus intéressants. M. le professeur Albert Robin et le Dr Coyon, chef de clinique, indiquèrent dans une note lue à la Société de thérapeutique, le 9 juin 1909, le bénéfice que l'on pourrait retirer de l'emploi de cette plante et M. Albert Robin nous engagea à entreprendre l'étude complète du *Casimiroa edulis* au point de vue thérapeutique pour notre thèse inaugurale.

M. le Dr A. Coyon a bien voulu nous suivre dans nos essais, nous aider de ses conseils et contrôler nos résultats.

M. Henry Bocquillon, qui le premier en France étudia la plante au point de vue botanique et chimique, a très obligeamment mis à notre disposition l'extrait et nous a fourni en outre tous les renseignements dont nous avons besoin touchant la pharmacologie de cette drogue.

Nous devons enfin à M. le Dr Chevalier, préparateur du

professeur Pouchet, des notions précises sur l'action physiologique de la teinture de *Casimiroa edulis*.

Grâce à ces aides précieuses qui méritent notre sincère reconnaissance, nous avons pu entreprendre cette étude.

Nous nous faisons un devoir, avant de quitter la Faculté, de rendre hommage ici à nos maîtres dans les hôpitaux, les professeurs Albert Robin, Debove, Hutinel, Bar, Berger et Tuffier, et de leur exprimer toute notre gratitude. Nous garderons de leurs leçons un précieux souvenir.

HISTORIQUE

C'est à Francisco Hernandez qu'est due la première description du *Casimiroa edulis*. L'illustre naturaliste espagnol avait, durant le séjour qu'il fit au Mexique de 1571 à 1578, étudié les plantes officinales du Nouveau-Monde et voici, d'après son traducteur Jimenez, ce qu'il dit du Cochitzapotl (nom mexicain du *Casimiroa*) dans sa *Nova plantarum... mexicanarum historia* :

« L'écorce du Cochitzapotl seu Tsapolt somnifero est sèche, douceâtre et non sans quelque amertume. Les feuilles, mouillées et placées sur le mamelon des seins des femmes qui allaitent, guérissent les coliques des enfants qui les tettent. Les noyaux grillés et pulvérisés guérissent les plaies putrides en détruisant le tissu malade, en donnant naissance à du tissu sain et en provoquant la cicatrisation avec une admirable rapidité. Le fruit, mangé, provoque le sommeil, d'où le nom de l'arbre. »

Le Père Barnabé Cobo, dans son *Histoire du Nouveau-Monde*, étudiant les Zapotés, dit du fruit du Zapote blanco, nom vernaculaire du *Casimiroa edulis* : « Il a la chair très blanche et tendre, mais quoiqu'il soit de bon goût, il n'est pas un aliment aussi sain que le fruit des autres Zapotés, car il provoque le sommeil chez ceux qui le mangent; le pépin, environ du volume d'une noix, avalé, est un poison mortel tandis que grillé et pulvérisé il guérit les blessures suppurantes. »

Beaucoup plus récemment Rosenthal, in *Synopses plantarum diaphoriacum Erlangen*, 1892, et Engler-Prantl, in *Natürliche Pflanzenfamilien*, t. III, p. 4, mentionnent l'exquise saveur du fruit du *Casimiroa edulis* et citent ses propriétés hypnotiques.

Le premier, en 1893, M. José Sanchez fit paraître dans les *Datos para la Materia medica mexicana*, t. II, un mémoire intitulé : « Brève étude sur l'amande du fruit du Zapote blanco », dans lequel il entreprenait l'étude de cette plante. Ce mémoire était divisé en trois parties ; dans la première Sanchez donnait quelques dates historiques ; dans la seconde il faisait l'étude botanique et dans la troisième l'étude chimique de la plante.

Dès 1896, la *Nueva Farmacopea mexicana* admettait le *Casimiroa*, mais se bornait à dire que les parties employées en étaient les fruits comme antihelminthiques et l'amande grillée comme vulnérable. L'action hypnotique n'était pas retenue. Depuis qu'Hernandez avait fait connaître cette action hypnotique en nous rapportant l'usage que faisaient de la plante les nourrices mexicaines, personne jusqu'à 1898 ne s'était donc occupé de contrôler une propriété aussi importante puisque le travail de Sanchez en 1893 ne comportait pas d'étude physiologique.

En 1898, l'*Institut médical de Mexico* nomma une commission qui, sous la direction du professeur Altamirano, reprit l'étude chimique et botanique du *Casimiroa* et chercha en outre à établir l'action physiologique et thérapeutique des extraits de la plante.

Le résultat de ces études entreprises par les D^{rs} Ramirez pour la botanique, Rio de la Loza et Loza y Villaseñor pour la chimie, Armendaris et Altamirano pour la physiologie, Torrès et Orvañanos pour la thérapeutique, parut *in extenso*

dans le t. II des *Datos para la materia medica mexicana*, 1898.

Lorsque dans le cours de notre thèse nous rapporterons les études de l'Institut de Mexico, nous substituerons au nom de chacun des membres de la commission le nom du directeur, le professeur Altamirano.

En 1900, Bikern reçut par l'intermédiaire de MM. Worlée et C^{ie}, de Hamburg, un échantillon de graines provenant du Mexique, où elles étaient connues sous le nom de Zapoté blanco, et comme on lui en signalait l'action soporifique il en commença l'étude. Il classa la plante, recueillit quelques notes bibliographiques et entreprit une enquête dans le but de savoir si l'action hypnotique était justifiée par des observations. Il apprit ainsi d'un de ses correspondants que les Indiens évitaient de nourrir leurs chevaux avec les fruits du Zapoté et que l'on employait à titre d'hypnotique, dans les hôpitaux du Mexique, un extrait fluide de cette plante à la dose de 4 grammes par jour.

Bikern crut pouvoir établir *a priori* que l'action hypnotique ne pouvait provenir que de la pulpe savoureuse du fruit. Il lui semblait improbable qu'elle puisse provenir des graines grosses de plusieurs centimètres, d'un goût désagréable, par conséquent peu mangeables. De plus, étant donnée la grande consommation que font du fruit du Zapoté les Mexicains et les Américains de l'Amérique Centrale, il ne pouvait croire cette action bien intense. Il paraît en effet qu'à Mexico, les jours de marché des mois d'avril, mai, juin et surtout le jour de la Fête Dieu les rues sont littéralement jonchées de noyaux de Zapoté.

Peu de temps après, ayant eu connaissance des résultats positifs obtenus par l'Institut médical de Mexico, Bikern reprit ses études sur le *Casimiroa edulis* et s'occupa surtout de contrôler les études chimiques des auteurs mexicains.

C'est alors qu'il établit que le corps considéré par les Mexicains comme étant le principe actif et pris par les uns pour un alcaloïde, par les autres pour un glucoside était un glucoalcaloïde. Son étude parut en 1902 dans les *Archiv für Pharmacie* de Berlin.

A la même époque, le professeur Cloëtta, de Zürich, entreprit de contrôler l'action hypnotique de différents extraits alcooliques ou éthérés de graines de *Casimiroa* sur les animaux. Ses expériences restèrent sans succès.

En 1901, M. Henri Bocquillon dans sa thèse de doctorat en pharmacie a donné le résultat de ses recherches personnelles sur l'étude chimique de la graine et de l'écorce du *Casimiroa etulis* (H. BOCQUILLON, *Etude botanique et pharmacologique des Xantoxylées-Casimiroa*, p. 104).

En 1907, M. Bocquillon présenta au professeur Albert Robin des teintures de *Casimiroa* par lui préparées. Plusieurs essais concluants furent faits dans le service du professeur Robin à l'hôpital Beaujon.

En 1909, nous avons repris à la Clinique du professeur Robin l'étude thérapeutique de ce produit, en opérant avec des matériaux qui nous ont été fournis par M. Bocquillon. D'autre part, à la demande du professeur Albert Robin, le D^r Chevalier a bien voulu reprendre l'étude chimique et physiologique de cette drogue. Il a pu confirmer les travaux de Bikern et de Bocquillon au point de vue chimique, mais pour lui le glucoalcaloïde n'est pas l'agent hypnotique de la drogue; ce serait à l'essence et à la résine que serait dévolue l'action sédative sur le système nerveux central. On s'explique par là que le professeur Cloëtta n'ait pu obtenir d'effet hypnotique avec des extraits alcooliques ou éthérés qui, s'ils contiennent le glucoalcaloïde, ne contiennent presque pas de résine et pas du tout d'essence.

BOTANIQUE

Le *Casimiroa edulis*, LA LLAVE et LEXARZA, appartient à la famille des Rutacées, sous-famille des Toddalioidæ-Toddaliæ, genre *Casimiroa*. (Classification d'A. Engler et K. Prantl, *Die natürlichen Pflanzenfamilien*, fasc. III, p. 401.)

On trouve en outre la plante décrite par La Llave et Lexarza (*Nouvelle description du règne végétal*, II, p. 2); par Seeman (*Botanique*, p. 273).

Synonyme : *Xanthoxylum araliaceum*, TURCZ.

Noms vernaculaires : *Sapote blanco*, *Cochitzapolt*, *Istactzapolt* au Mexique; *Mata sano* ou *Matazano* au Guatemala.

Habitat : Mexique, Guatemala, Nicaragua, San Salvador.

Le genre *Casimiroa* comprend quatre espèces :

Casimiroa edulis;

Casimiroa Sapota, OERST, au Nicaragua;

Casimiroa Wastonii, ENGLER;

Casimiroa Pringlei, WAST. et ENGLER. Ces deux derniers au Mexique.

En juin 1896, le Dr José Ramirez sépara du *Casimiroa edulis* une nouvelle espèce à grosses feuilles persistantes : *Casimiroa pubescens*. Cette espèce est connue dans le peuple sous le nom de Zapote de rata, Zapoté du rat, et d'après l'Institut médical de Mexico, elle posséderait des propriétés analogues à celles du *Casimiroa edulis*.

Le *Casimiroa edulis* est particulier au Mexique et à l'Amé-

rique Centrale où on le trouve depuis la côte jusqu'à une hauteur de 2.300 mètres sur le versant des montagnes. Dans quelques endroits, en particulier dans la vallée de Mexico et au Guatemala, où Preuss en a vu amener les fruits par grandes quantités sur les marchés, on le rencontre à l'état cultivé.

Tout récemment les Allemands ont essayé de l'acclimater au Kameroun.

Description. — C'est un arbre de petite taille, rameux, sans épines; les feuilles sont alternes, digitées, à 5 ou 7 folioles, plus ou moins dentelées. Les fleurs hermaphrodites ou plus rarement unisexuées sont verdâtres; inflorescence en courtes grappes, axillaires ou terminales; calice petit, à 5 sépales, imbriqué; corolle à 5 pétales étalés, oblongs, en valve, doublés au sommet; 5 étamines, filaments subulés, insérés à la base du disque, anthères dorsifixes, cordiformes; ovaire ovale, glabre, placé sous le disque, à 5 lobes, à 5 loges; stigmate sessile, à 5 divisions; ovules solitaires, axillaires. Le fruit est une baie sphérique, pomiforme, agréable au goût; graines oblongues, sans albumen, à hile allongé et ventral; enveloppe coriace; cotylédons amygdalins, radicule courte.

Fleurit en janvier et février. (H. BOCQUILLON, *Etude botanique des Xanthoxylées*.) La plante présente dans son aire d'extension géographique quelques variations peu importantes dans la forme et les dimensions des folioles de ses feuilles.

Nous emprunterons à José Ramirez l'étude morphologique complète des différentes parties de la plante, la complétant par les examens microscopiques de Bikern et de M. Bocquillon.



Feuilles, fleur, fruit du *Casimiroa edulis*.

Feuilles. — Les feuilles, de consistance coriace, à bords ondulés et dentelés surtout vers la pointe, mesurent de 12 à 15 centimètres de long et 2 à 6 centimètres de large. De forme lancéolée, elles sont alternes, digitées, avec 5 ou 7 folioles; les folioles, à pétioles assez longs, sont ovales-oblongues, plus ou moins dentées, pubescentes à la base ainsi que les pétioles et les pétiolules.

L'épiderme de la face supérieure des feuilles, fortement cutinisé, ne contient aucun stomate. Il est composé de cellules polygonales assez régulières à cuticule finement striée. On trouve quelquefois des groupes tout entiers de ces cellules épidermiques remplis de fins cristaux en forme d'aiguille, fréquemment agglomérés, et rappelant les sphérites. Ces cristaux sont semblables à ceux que l'on trouve par exemple dans les feuilles de menthe et de ciguë et l'on pense qu'il s'agit là de cristaux d'Hespéridine.

L'épiderme de la face inférieure, moins cutinisé, se compose également de cellules polygonales régulières, mais dans celles-ci on ne trouve aucune aiguille cristalline et de plus leur cuticule n'est pas striée. Entre ces cellules que l'on peut qualifier de normales on en trouve d'autres, plus petites, groupées deux à deux ou par plusieurs, qui contiennent au moins une glande à oxalate. Sur les nervures, les cellules épidermiques sont allongées et contiennent souvent un seul cristal d'oxalate. Sur la face inférieure, les stomates sont nombreux, arrondis, entourés de 5 ou 6 cellules accessoires caractéristiques.

Les deux surfaces épidermiques portent des poils, isolés, monocellulaires et un peu recourbés.

En faisant dans la feuille une coupe transversale, on constate ce qui suit : du côté de la face supérieure on trouve une double rangée de cellules en palissade, cellules qui sont

fréquemment plissées et qui contiennent alors dans chaque pli une glande oxalique ; du côté de la face inférieure on trouve également une double rangée de cellules en palissade, mais elles sont peu distinctes, de sorte qu'à ce niveau la constitution de la feuille se rapproche beaucoup de la constitution de la partie centrale formée de cellules polyédriques.

La nervure médiane fait fortement saillie sur la face inférieure tandis qu'elle est plate sur la face supérieure. L'arc vasculaire est constitué par deux cordons libéro-ligneux accolés, les deux arcs ligneux supérieur et inférieur formant un cercle ligneux et les deux arcs libériens formant un cercle libérien concentrique, le tout présente l'aspect d'une double couronne englobée dans un anneau presque ininterrompu de sclérenchyme. L'arc vasculaire est donc constitué par un cylindre à trois cercles concentriques, et dans le collenchyme qui l'englobe étroitement on trouve des cristaux d'oxalate.

En examinant le limbe de la feuille à la loupe et à contre-jour on l'aperçoit rempli de petits points transparents : ce sont des orifices glanduleux qui, surtout vers la face supérieure, viennent émerger entre les cellules palissadiques. Il n'y a pas d'orifices glanduleux au niveau des nervures.

Enfin la feuille ne présente ni odeur ni saveur spéciales.

Ecorce. — L'écorce se présente en morceaux incurvés en gouttière qui ont jusqu'à un demi-centimètre d'épaisseur. Extérieurement elle est un peu raboteuse, ridée, noirâtre ; intérieurement elle est d'un brun-clair sale. Sa cassure est grenue, blanc jaunâtre. Elle est sans odeur caractéristique et sans saveur.

Le suber se présente formé de trois rangées de cellules

jaunâtres et soutenu par du collenchyme. On y trouve de nombreux groupes de cellules pierreuses, très épaisses et ordonnées en lame horizontale. Le parenchyme est à cellules larges ; il contient çà et là des poches sécrétrices et on y trouve aussi, mais en petit nombre, des cristaux d'oxalate de calcium. Ces cristaux sont beaucoup plus nombreux dans le groupe des cellules pierreuses.

Fruit. — Le fruit est une baie sphérique, déprimée, d'une couleur verdâtre et dont la grosseur peut atteindre le volume du poing. Sa pulpe est blanche et savoureuse. Il est divisé en cinq compartiments reconnaissables au dehors par une légère dépression en forme d'entaille sur la surface extérieure du fruit. Chaque compartiment contient une graine.

Graine. — La graine, de forme ovoïde ou réniforme, avec deux faces plus ou moins marquées, mesure environ 3 à 5 centimètres de long, 2 c. 5 de large et 1 c. 8 d'épaisseur en sa partie moyenne. Elle présente une crête mince mais bien marquée qui correspond au funicule et d'où naissent des fibres incurvées vers la partie opposée où elle forment un raphé très apparent. L'épisperme est de couleur blanche ou jaunâtre, lustré quand il est sec ; sa face interne est lisse et très brillante. Il se compose de cellules filamenteuses que l'on peut diviser en deux couches : une externe, épaisse dans laquelle les fibres se dirigent transversalement par rapport à la direction longitudinale de la graine, et une interne dans laquelle les fibres croisent la direction des premières, le tout formant un feutrage serré appelé couche nourricière.

L'amande se déloge facilement de l'épisperme ; elle se

présente avec une multitude de plis irréguliers dus à la dessiccation ; elle est de consistance cireuse et de forme ovale très comprimée figurant assez bien la forme de l'épisperme et sa section présente, pour cette raison, une forme triangulaire. La partie la plus mince, celle qui correspond au sommet de ce triangle, supporte les restes fibreux du funicule. Au centre du triangle, on remarque, mieux que de l'extérieur de l'amande, la jonction des cotylédons marquée par une ligne dirigée du sommet à la base. On arrive à séparer les cotylédons lorsque l'amande n'est pas trop desséchée ; mais si la dessiccation lui a donné une consistance ligneuse, non seulement la séparation des cotylédons est impossible mais la ligne de séparation ne s'aperçoit même plus.

L'endosperme est très mince et apparaît comme un vernis rougeâtre, lisse, recouvrant toute l'amande.

Les cotylédons sont très blancs, de consistance cireuse ou ligneuse suivant leur état de dessiccation, inodores, de saveur quelque peu douce et amère. A la coupe leur surface apparaît blanche, farineuse et non grasseuse.

Les graines fraîches s'altèrent facilement, car elles conservent longtemps leur humidité, ce qui facilite leur invasion par les champignons ; sèches, elles sont attaquées par les insectes qui dévorent la fécule. Le meilleur procédé de conservation des amandes consiste à les sécher entourées de leur épisperme.

Au microscope les cotylédons apparaissent formés d'un parenchyme fin et délicat dont les cellules contiennent de l'amidon en abondance. Dans l'épisperme on voit un grand nombre de trachées et dans la masse même des cotylédons on voit quelques faisceaux vasculaires.

ÉTUDE CHIMIQUE

Le principe actif du *Casimiroa edulis* semblant résider surtout dans les graines, c'est sur leur étude que se portèrent d'abord et surtout les recherches des chimistes. Au Mexique, José Sanchez en 1893, Altamirano en 1898 ; en France, Bocquillon en 1901 ; en Allemagne, Bikern en 1902 reprirent successivement cette étude.

Le corps considéré par ces auteurs comme étant le principal principe actif des graines est pour les uns un alcaloïde, pour les autres un glucoside azoté. Bikern put établir de façon certaine que c'est un glucoalcaloïde ; mais nous verrons plus loin par les expériences du D^r Chevalier que le glucoalcaloïde n'est pas le principe actif du *Casimiroa edulis*.

Nous exposerons d'abord ici les résultats qualitatifs et quantitatifs obtenus par les auteurs mexicains et par M. Bocquillon, puis, les recherches de Bikern ayant surtout porté sur le glucoalcaloïde, nous rapporterons dans son intégrité la technique qui lui permit d'affirmer la présence de ce corps.

José Sanchez et Altamirano analysant des graines de *Casimiroa edulis* dépouillée de leur perisperme et bien desséchées leur attribuèrent la composition suivante :

Eau hygroscopique.....	4.570
Substances minérales.....	5.173
Dérivés hydrocarbonés, par différence....	90.257
	100.000

La partie inorganique des graines est constituée d'après ces auteurs par les acides carbonique, phosphorique, sulfu-

rique, chlorhydrique et silicique combinés à la potasse, chaux, alumine et fer. A noter la présence du fer qui se trouve dans les graines en quantité assez notable pour que leurs cendres aient une coloration vert-émeraude qui se communique à l'eau dans laquelle on les lave.

Au bout de quelque temps la solution se décolore par suite de la peroxydation du fer qui finit par se déposer entièrement.

Altamirano traitant les composés hydrocarbonés par des dissolvants neutres en donne le pourcentage suivant :

Extrait à l'éther de pétrole :	0 gr. 8832
Glucoside, en très petite quantité	
Huile essentielle en petite quantité	
Cire	
Graisse liquide	
Matière colorante acide	
Résine acide et résine neutre	
Extrait à l'éther sulfurique :	0 gr. 5664
Glucoside, en petite quantité	
Matière colorante acide	
Résine acide et résine neutre	
Extrait alcoolique :	0 gr. 7066
Glucoside	
Résine acide et résine neutre	
Matière colorante acide	
Glucose	
Acides citrique, malique et un autre acide particulier	
Poids du résidu insoluble et des véhicules antérieurs	84 gr. 1730
Perte pour égaler le poids des substances organiques	0 gr. 9278
	90 gr. 2570

Le résidu de 84 gr. 1730 qui représentait les matières insolubles dans les véhicules précédents fut traité de différentes manières par Altamirano.

Il le traita d'abord par de l'eau froide et dans l'extract aqueux il put mettre en évidence du glucoside, de la matière colorante jaune, de la gomme, du sucre, de l'amidon et de l'albumine.

Par l'eau bouillante il obtint les mêmes principes.

Traitant le résidu par de l'eau acidulée, il dissolva du glucoside, de la matière colorante jaune et de l'oxalate de chaux.

Le traitant enfin par de l'eau alcoolisée, il trouva, dans l'extract du glucoside, de la matière colorante jaune, l'acide particulier et des matières humiques.

Pendant que se poursuivaient les recherches indiquées ci-dessus, Altamirano soumit d'autres lots des mêmes graines à diverses expériences qui lui donnèrent les résultats suivants :

Des graines broyées et distillées avec de l'eau simple donnèrent un distillat aromatique d'odeur particulière, incolore, clair, qui par agitation avec de l'éther de pétrole et distillation de cet éther au bain-marie laissa un résidu presque insignifiant d'huile essentielle. Etant donnée la trop petite quantité obtenue, il ne put en déterminer les caractères.

En distillant un mélange de graines broyées et d'eau et acidulant le résidu avec de l'acide phosphorique, il n'obtint aucun acide volatil.

La même opération faite avec de l'eau alcalinisée lui donna un distillat contenant une assez forte quantité d'ammoniaque provenant sans doute de l'action de l'alcali employé sur les matières albuminoïdes et tels autres principes azotés des graines.

De toutes ces expériences, Altamirano conclut que les principes hydro-carbonés contenus dans les graines sont : Un glucoside, une huile essentielle, une huile stable, une

résine neutre, de la matière colorante acide, du glucose, de l'acide citrique, de l'acide malique (?) et un acide particulier non déterminé, de la gomme, de l'amidon, de l'albumine, de l'oxalate de chaux et des matières humiques.

De son côté M. Bocquillon dans son analyse chimique des graines arrive aux chiffres suivants :

1° *Cendres*. — 5 gr. 03 de graines ont donné 0 gr. 225 de cendres, soit une proportion de 4, 45 p. 100.

2° *Analyse immédiate*. — Action des dissolvants suivant la méthode de Dragendorff :

L'éther de pétrole a dissous....	1,020	pour cent
L'éther.....	1,050	—
L'alcool à 95°.....	9,345	—
L'eau distillée.....	21,435	—
La solution aqueuse sodique à 1/1000.....	11,000	—
La solution aqueuse chlorhydrique, à 1/100.....	10,433	—

3° *Composition centésimale*.

Huile essentielle.....	1.025
Matière grasse.....	1.050
Résines.....	7.350
Sucre réducteur.....	6.000
Glucoside azoté.....	2.000
Substances amylacées.....	10.435
Matières albuminoïdes solubles.....	11.475
Matière colorante acide.....	2.000
Acide citrique.....	2.500
Substances minérales.....	4.450
Matières albuminoïdes insolubles.....	51.715
	100.000

Parmi tous ces principes, ceux qui méritent une attention particulière sont le glucoside, l'huile essentielle, la graisse, les deux résines et l'acide particulier, mais la trop petite quantité sous laquelle se rencontraient certains de ces corps,

comme l'huile essentielle et l'acide particulier, ainsi que la difficulté de les obtenir aussi purs que le nécessitent des recherches de ce genre, ne permirent pas à Altamirano d'étudier à fond chacun d'eux. Voici l'étude qu'il put en faire :

Les résines, comme il a été dit, sont au nombre de 2 : une neutre et une autre acide.

La résine neutre se dissout un peu dans l'éther de pétrole ; les deux résines se dissolvent dans l'éther sulfurique et mieux encore dans l'alcool absolu ou dans l'alcool à 85°.

La résine acide seule se dissout dans l'alcool à 70°. Cette résine acide est solide, amorphe, blanche, adhésive, inodore et insipide, insoluble dans l'eau, peu soluble dans l'éther et soluble dans l'alcool même dilué, soluble aussi à froid dans les solutions alcalines d'où l'on peut la précipiter par les acides. Enfin sa réaction est légèrement acide.

La résine neutre est solide, amorphe, jaunâtre ou blanche si elle a été décolorée par le noir animal, inodore et insipide, insoluble dans l'eau et dans les solutions alcalines à froid comme aussi dans l'alcool dilué. Elle est légèrement soluble dans l'éther sulfurique et dans les hydrocarbures, elle l'est davantage dans l'alcool absolu. Les solutions alcalines, après ébullition prolongée, la transforment en corps résineux solubles dans l'eau et de ces solutions alcalines on peut, par les acides, précipiter l'acide de la résine. Sa réaction enfin est neutre aux réactifs colorés.

Les deux résines s'obtiennent en traitant les graines par l'alcool. On les sépare et on les purifie en profitant de leur solubilité différente dans l'alcool à 60 ou 70° et en les lavant à l'eau.

La graisse est liquide à la température ordinaire, visqueuse,

incolor, transparente, onctueuse, inodore et d'une saveur peu marquée qui laisse après elle la sensation spéciale des matières grasses ; elle fait sur le papier une tache indélébile ; elle est insoluble dans l'eau et moins dense qu'elle ; insoluble aussi dans l'alcool dilué ; la chaleur, l'alcool absolu, l'éther de pétrole, la benzine et l'éther ordinaire la dissolvent. Sa réaction est neutre. Par la chaleur, elle se fluidifie puis se décompose en propanol et en d'autres produits volatils non déterminés, mais sans donner de résidu fixe.

On peut l'obtenir en agitant les graines avec de l'alcool absolu bouillant ou avec de l'éther sulfurique ou mieux encore avec de l'éther de pétrole. Comme ces différents véhicules dissolvent, en même temps que la graisse, l'huile essentielle, la cire, la matière colorante, les résines et un peu de glucoside, il est nécessaire de la purifier. Pour cela, on évapore ou on distille le véhicule employé, et le résidu est lavé avec de l'eau et de l'alcool à 70° bouillant.

Cette température dissolvant la résine neutre et la graisse, on refroidit : la graisse se dépose ; on la sépare, on lave à l'eau et si cela est nécessaire on la dissout dans l'éther de pétrole pour la décolorer par le noir animal.

L'*huile essentielle* est liquide à la température ordinaire, incolore, d'odeur particulière et de saveur piquante produisant sur la langue une sensation de fraîcheur.

On l'obtient par distillation des graines avec de la vapeur d'eau ; cependant étant donnée sa petite quantité, elle ne se sépare pas de la solution, mais lui communique son odeur propre. Pour la séparer, il faut agiter le distillat avec de l'éther, distiller l'éther et recueillir le résidu qui est constitué par l'essence. Il vaut mieux, pour en obtenir une plus grande quantité, traiter les semences par l'éther de pétrole, distiller l'éther au bain-marie et distiller ensuite le résidu

au bain d'huile. L'éther dissout le principe volatil et quelques corps fixes, mais la seconde distillation sépare ces derniers du premier.

Le corps qu'Altamirano considère comme le principe actif et prend pour un glucoside a toujours été obtenu par cet auteur sous forme d'une masse jaune pâle, plus ou moins foncée suivant son épaisseur. Voici les caractères qu'il lui attribue : il est inodore et de saveur d'abord sucrée, puis amère et ce dernier goût persiste assez longtemps. Il est soluble dans l'eau, dans l'alcool absolu et l'alcool dilué ; peu soluble dans le chloroforme et moins encore dans l'éther sulfurique, la benzine et autres hydrocarbures. La chaleur le rend opaque, le fond, puis le décompose en laissant un résidu de charbon qui finalement se brûle sans laisser de résidu fixe. Sa solution aqueuse a une réaction légèrement acide ; elle ne précipite ni par les alcalis fixes, ni par les carbonates, ni par les acides ; le perchlorure de fer est sans action sur elle ; le nitrate d'argent la trouble. Ce trouble disparaît par addition d'ammoniaque et l'ébullition prolongée colore difficilement en jaune foncé la solution pure du glucoside. Une solution ne contenant que des traces de glucoside peut réduire l'argent même à froid. Quelque chose de semblable se produit avec la liqueur de Fœhling qui ne se réduit pas si le principe est pur mais se réduit quand il contient du glucose, soit qu'il provienne des graines, soit qu'il se soit formé par ébullition du liquide avec un acide.

Le tanin donne avec le glucoside un précipité blanc sale, soluble dans un excès de réactif, d'acide ou d'éthanol. La solution additionnée d'acide sulfurique et traitée par l'iodure de potassium ioduré donne un précipité rouge

foncé plus au moins abondant suivant le degré de concentration de la solution, précipité soluble dans l'alcool.

Le réactif de Mayer, le phosphomolybdate et les autres réactifs généraux des alcaloïdes donnent aussi des précipités diversement colorés, plus ou moins abondants, mais toujours solubles dans l'éthanol.

En traitant l'extrait des graines par les acides dilués, comme l'acide chlorhydrique, puis en faisant bouillir, Altamirano constata qu'il se dégage une odeur aromatique particulière, que la solution s'obscurcit et se trouble et que dans la solution la liqueur de Fœhling décèle du glucose. Il en conclut que le principe actif se décomposait en glucose, en un corps aromatique et en un principe insoluble dans l'eau qu'il considère comme devant être un glucoside et qu'il appelle *Casimirose*, la terminologie de ce nom devant rappeler qu'il s'agit d'un corps appartenant au groupe des sucres et donnant par dédoublement du glucose. Bouilli dans une solution de potasse, ce glucoside dégage de l'ammoniaque, ce qui indique que l'on a affaire à un corps azoté.

Ainsi donc Altamirano avait constaté que le principe actif des graines fournissait les réactions générales des alcaloïdes, qu'il était azoté et qu'il réduisait la liqueur de Fœhling sans que nulle part il ne le désigne comme devant être un gluco-alcaloïde. Il essaya, sans succès, d'obtenir le glucoside cristallisé. Ce corps, soit avec des bases, soit avec des acides, ne donna aucun composé salifiable.

ALTAMIRANO extrayait la *Casimirose* en traitant les graines par l'éther de pétrole qui dissout la graisse, l'huile essentielle et les autres corps qui ont été signalés comme étant solubles dans ce véhicule. Le résidu, épuisé et séché, est traité par l'alcool à 95° qui dissout le glucoside : on évite ainsi la dissolution du sucre, des sels minéraux et des

autres corps que pourrait dissoudre l'alcool étendu. La solution alcoolique est distillée, le résidu repris par l'eau est concentré jusqu'à disparition de l'odeur alcoolique. On filtre, on traite par le sous-acétate de Pb, on filtre encore et le liquide est précipité par le carbonate d'ammoniaque pour enlever l'excès de Pb. On concentre, on ajoute de l'alcool avec lequel on lave le précipité formé, on filtre et on évapore à siccité. Il convient de traiter de nouveau ce produit par l'eau acidulée à l'acide sulfurique, de filtrer, de concentrer jusqu'à consistance sirupeuse et à basse température, de traiter par l'alcool absolu, de filtrer à nouveau et d'évaporer. On sépare ainsi le peu de plomb que le carbonate n'a pas déplacé et l'on précipite les autres sels minéraux que ce produit pourrait contenir sous forme de sulfates insolubles dans l'alcool absolu.

José Sanchez, dans sa thèse inaugurale pour la chaire de Pharmacie en 1893, disait avoir extrait des graines de *Casimiroa edulis* un corps cristallisé présentant les réactions générales des alcaloïdes; en revanche il ne faisait aucune mention du glucoside. Pour le reste, ce sont les mêmes principes déjà énumérés. Il lui est arrivé, comme à Altamirano, de n'apercevoir qu'une des constituantes du corps estimé principe actif, et tandis qu'il dédoublait d'emblée le glucoside et ne voyait que l'alcaloïde, Altamirano, tout en mentionnant que le corps par lui étudié donnait les réactions des alcaloïdes, ne s'attachait qu'aux réactions du glucoside.

Comme nous l'avons exposé dans l'historique, BIKERN, reprenant en 1900 les études déjà entreprises par lui sur le *Casimiroa edulis*, démontra que le principe actif des graines de cette plante était un glucoalcaloïde.

Pour prouver l'existence d'un alcaloïde, il épuisa diverses

parties de la plante avec de l'alcool contenant 1 p. 100 d'acide tartrique, distilla l'alcool, lava le résidu à l'eau pour séparer la résine, etc., filtra et soumit ce filtrat à diverses réactions.

Traité par l'iodure double de mercure et de potassium, le filtrat donna un précipité blanc jaunâtre — par l'iodure de potassium ioduré, un précipité rouge brun — par une solution de tanin, un précipité blanc jaunâtre — par une solution d'acide picrique, un précipité jaune verdâtre — par l'iodure double de bismuth et de potassium, un précipité jaune orangé — par l'acide phosphomolybdique, un précipité blanc jaunâtre.

Tous ces précipités étaient amorphes et n'étaient pas cristallisés longtemps après. La présence d'un alcaloïde n'était donc pas douteuse.

Pour se fixer sur la présence d'un glucoside, Bikern traita par la liqueur de Fehling d'égales quantités d'extrait aqueux, avant et après leur ébullition avec un acide. Dans tous les cas il obtient réduction ; cependant la précipitation de l'oxydure de cuivre était plus abondante dans la portion d'extrait traitée par l'acide que dans celle qui ne l'avait pas été. Il y avait donc en suspension dans l'extrait une substance réductrice qui avait été fortement dissociée par l'acide.

L'évaluation quantitative des alcaloïdes contenus dans les différentes parties de la plante était laborieuse, car ils sont facilement solubles dans l'eau.

Les extraits aqueux alcalins de la drogue furent d'abord agités longuement avec de l'éther, l'extrait éthéré fut évaporé, le résidu repris par de l'alcool, évaporé à nouveau, repris par de l'éther anhydre, évaporé et pesé.

L'alcaloïde restant fut dissous et agité dans de l'eau

additionnée d'alcool isobutylique. La solution étant très colorée, l'alcool isobutylique fut extrait par distillation, le reste repris par de l'alcool étendu, l'alcool déplacé et la solution aqueuse étendue davantage. La solution faiblement alcaline fut traitée à froid par de l'iodure de K iodé

(I 12, 7 — KI 60 — H^2O quantité suffisante p. 1.000)

le précipité rassemblé, lavé sur le filtre et dissous dans de l'acétone.

La solution fut successivement saturée par de la lessive de potasse, de l'acide, puis mélangée d'un tiers d'eau. L'acétone fut chassé par chauffage au bain-marie; la solution fut mélangée avec un peu de thiosulfate de soude, alcalinisée avec de l'ammoniaque et agitée avec de l'éther. On obtint ainsi le restant de l'alcaloïde cherché. Les quantités obtenues furent les suivantes :

Graines.....	0,628 p. 100
Ecorce.....	0,535 —
Feuilles.....	0,25 —
Sarcocarpe.....	0,89 —

Les alcaloïdes obtenus de différentes parties de la plante se comportèrent tous d'une manière identique en présence des réactions fondamentales. Bikeru leur trouva en outre les réactions colorées suivantes :

1° Une petite quantité de l'alcaloïde, dissoute sur un verre de montre dans de l'acide sulfurique concentré, fut additionnée de quelques fragments de cristaux de bichromate de K. Après 5 minutes, la dissolution commença à se colorer en verdâtre : après 12 heures elle était d'un joli vert.

2° Une petite quantité d'alcaloïde fut versée, également sur un verre de montre, dans de l'acide vanadique dissous dans de l'acide sulfurique concentré. La dissolution,

12 heures après, était verte, de même que la précédente, mais d'un vert tirant sur le jaune.

Les alcaloïdes extraits des différentes parties de la plante donnèrent tous ces deux réactions, à l'exception de celui obtenu par les premières solutions éthérées de la pulpe du fruit : dans ce cas, la réaction présentait une coloration d'un vert brunâtre sans que Bikern ait pu préciser s'il s'agissait d'un alcaloïde vraiment différent des précédents.

Voici le procédé qu'employa Bikern pour obtenir la plus grande quantité possible d'alcaloïde.

Les graines pulvérisées furent d'abord débarrassées de leurs huiles grasses au moyen de l'éther de pétrole. Mais comme l'éther de pétrole entraîne un peu d'alcaloïde, les extraits furent agités avec 1 p. 100 d'acide tartrique, puis avec de l'eau.

L'éther de pétrole distillé laissa un résidu d'huile grasse représentant 1,89 p. 100 du poids des graines employées. Bikern attribue à cette huile claire, sans odeur, de saveur amère et brûlante, et qui n'est que l'huile essentielle décrite par les auteurs mexicains, une densité de 0,903.

La poudre de graines, dégraissée comme il a été dit, et séchée, fut épuisée à l'étuve, d'abord avec 1 p. 100 d'acide tartrique, puis avec de l'eau jusqu'à ce que le liquide qui s'écoulait ne réagit plus à l'iodure double de mercure et de potassium. La solution recueillie et quelque peu concentrée fut alcalinisée par de l'ammoniaque et traitée par l'éther dans un appareil à déplacement pour en obtenir l'extrait.

Au bout de huit jours environ l'éther n'extrayait plus rien, quoique la solution donnât encore les réactions de l'alcaloïde. On laissa l'éther s'évaporer, le résidu fut repris par l'alcool absolu, décoloré par le noir animal, évaporé à nouveau et repris encore par l'éther. De cette solution l'alca-

oïde fut précipité par de l'acide chlorhydrique éthéré. L'alkaloïde apparut d'abord incolore, mais rapidement il se colora en jaune clair. Ce précipité fut lavé à l'éther, dissous dans un peu d'eau, alcalinisé avec de l'ammoniaque, agité avec de l'éther et enfin évaporé.

L'alkaloïde resta dans quelques cas légèrement coloré en jaune et sous forme d'un enduit amorphe, mais le plus souvent il apparut sous forme d'aiguilles mamillaires entremêlées. On le fit cristalliser dans de l'éther anhydre jusqu'à ce que son point de fusion fût constant à 106°.

Tout l'alkaloïde n'ayant pu être extrait de la solution aqueuse par agitation dans l'éther, l'éther dissous dans cette solution en fut chassé, et ce qui restait de l'alkaloïde fut agité avec de l'alcool isobutylique et l'extrait traité par l'iodure de K iodé, puis, pour terminer, par de l'acide chlorhydrique éthéré.

Une autre portion de graines fut travaillée autrement. De la poudre de graines, mélangée au tiers de son poids de chaux caustique, fut traitée par l'éther au Soxhlet aussi longtemps que l'éther entraîna de l'alkaloïde. Par évaporation de cette solution éthérée on obtint un corps blanchâtre et les recherches entreprises par Bikern sur ce corps seront rapportées plus loin. La solution éthérée de l'alkaloïde fut longuement travaillée suivant la méthode décrite, et c'est par ces différents modes de traitements que Bikern arriva à obtenir environ 0 gr. 80 d'alkaloïde pur.

C'est un corps cristallisé en aiguilles, fondant vers 106° (non corrigé) sans se décomposer. Il avait l'odeur de la méthylnonylcétone trouvée dans différentes Rutacées; il était assez hygroscopique, se dissolvait facilement dans l'eau et dans l'alcool si dilué qu'il fût; il était difficilement soluble dans l'éther sulfurique, le chloroforme et l'éther

acétique; insoluble dans la benzine et l'éther de pétrole.

La présence d'azote dans sa composition fut démontrée par la formation de bleu de Berlin. Il fut impossible d'obtenir de cet alcaloïde des sels cristallisés; les acides chlorhydrique, nitrique, oxalique et picrique furent employés dans ce but. Le chlorure de platine et le chlorure d'or donnent bien des précipités mais ils ne cristallisent pas.

Nous avons vu que les expérimentateurs mexicains avaient trouvé dans le *Casimiroa edulis*, l'un, un alcaloïde, et l'autre, un glucoside. Or l'alcaloïde réduisant la liqueur de Fœhling, Bikern rechercha la raison de cette réduction.

Une petite quantité d'alcaloïde chauffée directement avec de la liqueur de Fœhling donne une toute petite précipitation d'oxydure de cuivre qui devenait beaucoup plus importante lorsque l'alcaloïde était préalablement dissous dans l'eau additionnée d'acide chlorhydrique. La marche progressive de l'hydrolyse fut étudiée en examinant, au moyen d'un polarimètre, l'alcaloïde porté à l'ébullition avec chaque fois des quantités différentes d'acide chlorhydrique.

Il fut alors reconnu que la réduction était déjà achevée lorsque l'ébullition s'était prolongée une demi-heure avec de l'acide chlorhydrique à 30 p. 100, car la rotation n'augmentait plus ensuite.

Cette solution acide, alcalinisée, fut agitée avec de l'éther, et, après évaporation, le résidu donnait encore toutes les réactions des alcaloïdes. Par contre le sucre devait être resté dans la solution aqueuse.

Ainsi qu'il apparut par les réactions suivantes, ce sucre était du glucose.

a) La liqueur de Fœhling fut réduite après un court chauffage.

b) Le réactif de Nylander (solution alcaline de bismuth) se fonce rapidement et donne un précipité brun-noir.

c) La solution alcaline d'acide picrique, chauffée avec la solution, se colore en rouge sang.

d) Si l'on ajoute à la solution un peu d'acide sulfurique concentré et que l'on fasse tomber dedans quelques gouttes d'une solution alcoolique de thymol à 5 p. 100, il se forme, à la surface de contact des deux liquides, une zone colorée en rose, qui lentement devient, de haut en bas, bleu bluet.

e) Pour former du glycosazone, 5 cc. de la solution aqueuse, additionnée de 2 cc. d'acide acétique saturé auparavant par de l'acétate de soude, et de 0 gr. 1 de sulfate de phenylhydrazine, furent chauffés à ébullition et réduits à 3 cc. au bain-marie.

Le précipité formé par refroidissement était composé d'aiguilles. Il fut recueilli, séché, et son point de fusion déterminé : il était d'environ 202°. Quoique le point de fusion du glycosazone soit d'environ 204°, Bikern n'hésite pas à qualifier de glycosé le sucre provenant du dédoublement, puisque toutes les autres réactions étaient probantes et que la petite différence dans les points de fusion pouvait être attribuée à quelque impureté du corps obtenu d'ailleurs en très petite quantité.

Ainsi donc le corps obtenu des graines *Casimiroa edulis* est un *glucoalcaloïde* et Bikern lui donne le nom de *Casimirine* en lieu et place de celui de Casimirose qui laissait supposer qu'il s'agissait d'un glucoside.

Les glucoalcaloïdes sont rares dans le règne végétal : on peut citer la Solanine (FIRBAS, *Monatshefte für Chemie.*, 1889, X^e volume, p. 541), la Consolidine (GREINER, *Arch. de Pharm.*, 1900) et peut-être y en a-t-il un aussi dans la racine du *Psoralea pentaphylla*, L., employée sous le nom de

Contrayerba blanca (*Datos para la mat. med. mex.*, p. 40. Mexico, 1894).

Analyse élémentaire. — Bikern donne les chiffres suivants :

0 gr. 1506 de substance desséchée à 100° donnèrent par calcination

0 gr. 3916 de CO²

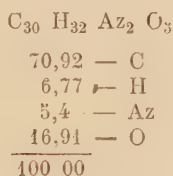
0 gr. 0927 de H²O

Pour évaluer l'azote par la méthode de Dumas, Bikern employa 0 gr. 0875 de substance. Il obtint 4 cc. 4 d'azote à 22°C et à la pression barométrique de 722.

D'où résultent les chiffres suivants :

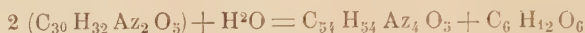
	70,92	C
	6,84	H
	5,4	Az
et par différence	16,84	O

Ces chiffres permettent d'établir empiriquement la formule suivante :



Hydrolyse. — Nous avons dit que la Casimirine chauffée avec de l'acide sulfurique ou chlorhydrique à 30 p. 100 donnait un sucre qui était du glycose. Bikern agitant avec de l'éther le résidu alcaloïde extrait de la solution traitée par hydrolyse trouva que ce résidu représentait 78 p. 100 de la substance primitive — 22 p. 100 étaient donc du glucose, le rapport étant en chiffres ronds 4 : 1.

Partant de ce que par l'hydrolyse 1 molécule H^2O est fixée et 1 molécule $C_6H_{12}O_6$ est dissociée; il arriva à l'équation suivante :



Le double poids moléculaire de la Casimirine + H^2O est 1018, celui du résidu alcaloïde d'après l'équation ci-dessus est 832 et celui du glycose 180, soit donc une proportion de 82,2 p. 100 de résidu alcaloïde à 17,6 p. 100 de glycose, ce qui concorde assez bien avec le rapport 4 : 1 trouvé plus haut.

Sur 0 gr. 038 de résidu alcaloïde. Bikern fit encore une analyse élémentaire qui lui donna :

H	6,29 p. 100	(théoriquement	6,44 p. 100)
C	73,2 —	—	77,3 —

Recherche du corps difficilement soluble dans l'éther. — Nous avons rapporté qu'en mélangeant de la poudre de graines avec de la chaux et en en faisant l'extrait éthéré, Bikern avait vu un corps blanchâtre se précipiter par concentration de l'extrait. Ce corps, purifié par des cristallisations répétées dans le chloroforme, se présenta alors sous forme d'aiguilles blanches, fusibles à 207°C. Il était facilement soluble dans l'alcool absolu, dans l'acide acétique glacial et dans le chloroforme; difficilement soluble dans l'eau, l'éther de pétrole, l'éther acétique, l'alcool amylique, le benzol et l'alcool dilué; complètement insoluble dans l'eau. Il ne contenait pas d'azote ni de glucoside.

Comme ce corps se dissolvait dans l'acide sulfurique concentré en lui communiquant une belle couleur rouge, il pouvait s'agir là d'un alcool voisin de la cholestérine comme la phytostérine que l'on a trouvé souvent dans les graines.

Cette prévision s'est confirmée et le corps a fourni les réactions suivantes :

1° *Réaction de Hesse.* — Une petite quantité du corps dissoute dans le chloroforme est additionnée d'acide sulfurique et agitée. La couche de chloroforme devient rouge pâle, puis bientôt rouge feu, pendant que la couche d'acide sulfurique présente une teinte jaune avec une fluorescence verdâtre.

2° *Réaction de Liebermann.* — Une petite quantité du corps est dissoute dans l'acide acétique anhydre, additionnée de quelques gouttes d'acide sulfurique concentré et agitée. Il se développe une coloration rouge violacée qui vire ensuite au bleu vert.

3° *Réaction de Likiernik.* — Une petite quantité de la substance est dissoute dans 5 cc. de chloroforme; la solution est additionnée de X gouttes d'acide acétique anhydre et de II gouttes d'acide sulfurique concentré. Il se produit une coloration rougeâtre qui passe ensuite au rouge franc.

4° Dans de l'acide sulfurique concentré le corps se dissout en donnant une coloration d'abord jaune, puis rouge.

5° Une petite quantité de la substance est humectée de II gouttes de perchlorure de fer et de I goutte d'acide chlorhydrique. On ajoute 2 grammes de chloroforme, on évapore à une chaleur douce presque jusqu'à siccité; on laisse refroidir; on ajoute à nouveau un peu de chloroforme que l'on laisse évaporer à froid. Le résidu chauffé prend une coloration violette qui vire au bleu violet et qui finalement devient vert sale.

6° Une petite quantité de la substance, imbibée de solution iodo-iodurée, prend, lorsqu'on l'humecte de quelques

gouttes d'acide sulfurique concentré, une coloration violette qui passe au brun sale.

Le corps ne contenait pas d'azote.

Bikern lui donne le nom de *Casimirol*.

Analyse élémentaire.

0 gr. 1309 de la substance desséchée donne par combustion.

0 gr. 3861 CO^2

0 » 1416 H^2O

D'où le pourcentage suivant :

	80,49	C
	12,02	H
et par différence	7,49	O

De ces chiffres on établit empiriquement la formule :

$\text{C}^{27} \text{H}^{48} \text{O}^2$

soit :	80,40	C
	11,90	H
	8,00	O

En comparant ce corps à d'autres analogues, il apparaît se distinguer d'eux par 2 O. Etant donnée l'exiguïté de ses ressources en matière première, Bikern ne put malheureusement reprendre cette analyse. De plus le point de fusion à 207° pourrait surprendre par son élévation, mais il ne manque pas d'analogies. Le Lupéol tiré des semences de Lupin fond à 204° ; l'Alcornol de l'écorce du Bowdichia virgilioides fond à 205° et le Phaséol des graines du Phaseolus vulgaris à 190° . On doit donc à cette série ajouter le *Casimirol*.

Analyse de l'écorce. — L'étude de l'écorce établit qu'elle contient :

Eau hygroscopique	9,77
Substances minérales.....	5,45
Principes organiques par différence.....	84,78
	100,00

Les éléments constitutifs des substances minérales et organiques de l'écorce sont absolument les mêmes que ceux existant dans les graines ; il n'y a que les proportions qui varient, il y a en particulier moins de glucoalcaloïde dans l'écorce que dans les graines.

Ces mêmes principes se rencontrent encore dans la feuille et dans le fruit en quantité moins grande que dans les graines.

En résumé, l'étude chimique du *Casimiroa edulis* permet de différencier parmi les éléments trouvés une huile essentielle, deux résines, de la gomme, des matières amylacées, des matières albuminoïdes, une matière colorante, divers acides, divers sels et un principe actif.

D'après Bikern le principe actif serait un *glucoalcaloïde*, la *Casimirine*, et il y aurait en outre dans la plante un *alcool*, le *Casimirol*. Il n'attache qu'une importance secondaire à la présence d'huile essentielle et de résine. Les auteurs mexicains qui nomment *Casimirose* ce principe actif en font un *glucoside azoté*. Les études physiologiques faites par le D^r Chevalier montrent, comme nous le verrons bientôt, que l'action physiologique déterminée par l'extrait est bien celle qu'ont décrite les Mexicains ; elles montrent d'autre part que le glucoalcaloïde, comme l'avait signalé Cloëtta, n'est pas le producteur de cette action physiologique.

ÉTUDE PHYSIOLOGIQUE

L'étude de l'action physiologique du *Casimiroa edulis* faite d'abord par la section physiologique de l'Institut médical de Mexico a été reprise cette année par le Dr Chevalier.

M. Chevalier a recherché l'action pharmacodynamique du *Casimiroa edulis* en se servant d'extrait fluide hydroalcoolique de graines qui fut évaporé dans le vide pour chasser l'alcool et redissout dans du sérum physiologique. Il obtint ainsi un liquide brunâtre, non homogène, présentant une couche superficielle huileuse s'émulsionnant facilement et possédant une odeur forte se rapprochant de celle de l'extrait de houblon. Il a préparé en outre, d'après les indications de Bikern, le glucoalcaloïde dont il a également étudié l'action physiologique.

Action générale.

Chez la grenouille. — Le premier phénomène observé consiste dans une paralysie progressive de la motilité, dans la perte graduelle de l'excitabilité musculaire. On constate en même temps un ralentissement de la conductibilité des troncs nerveux et une diminution, puis la perte de l'excitabilité. Plus tard, on voit apparaître la suspension de la respiration et un ralentissement des contractions cardiaques avec diminution considérable de leur énergie. Par suite de ces modifications fonctionnelles, on voit apparaître une cyanose des muscles. La mort survient d'ordinaire en douze heures par paralysie du cœur avec une dose de

0 gr. 40 d'extrait fluide en injection dans les sacs lymphatiques dorsaux.

Chez les pigeons. — Altamirano a pu noter l'apparition rapide d'une démarche titubante, la perte de l'équilibre et la laxité ou le relâchement musculaire. Puis, on constate de la dyspnée, des vomissements, des déjections fréquentes avec hypersécrétion de l'intestin et du jabot, de la somnolence, de l'apathie et enfin de la paralysie avec perte de l'excitabilité cérébrale.

Dose physiologique active 0 gr. 60. Dose toxique de 1 gramme à 1 gramme et demi en injection sous-cutanée. La mort se produit en cinq ou six heures par paralysie respiratoire sans convulsions. L'équivalent toxique correspond à 3 ou 5 grammes par kilogramme de pigeon.

Chez les lapins et les cobayes, l'injection intra-péritonéale d'extrait produit d'abord de l'apathie, de la parésie; la respiration est très fréquente. Bientôt on voit apparaître de la somnolence avec perte de l'excitabilité au bruit et diminution des réflexes; cyanose, diurèse. A un degré plus avancé, la paralysie de la sensibilité et de la motilité devient complète; la dyspnée augmente et la mort survient par asphyxie au bout de quatre à huit heures avec une dose de 3 grammes d'extrait par kilogramme d'animal.

Chez les chiens. — L'injection de l'extrait détermine au bout d'environ une demi-heure des vomissements, de la défécation en partie liquide et en partie solide, du relâchement musculaire et de la somnolence. L'animal se couche, ferme les yeux et dort tranquillement. Il s'éveille d'une à deux heures après si la dose d'extrait ingérée est de 1 gramme par kilogramme; mais si elle a été plus forte, 3 grammes par kilogramme, la mort arrive à la sixième ou huitième

heure par paralysie respiratoire avec un abaissement considérable de la température. La mort est précédée de symptômes comateux avec stupidité, paralysie de la sensibilité et de la motricité. L'analgésie généralisée est précoce et marche de pair avec l'hypothermie. On constate de la dilatation pupillaire. Des évacuations involontaires d'urine et de fèces sont assez fréquentes. La quantité des urines excrétées pendant l'intoxication est considérable et il paraît y avoir également de l'hypersécrétion gastro-intestinale.

Actions physiologiques spéciales.

Action sur le système nerveux. — Il semble, d'après les expérimentateurs, que le principe actif de l'extrait fluide de *Casimiroa* possède une action élective sur les éléments du cerveau et que cet organe le fixe rapidement comme l'alcool ou les huiles essentielles. Il détermine rapidement une dépression des facultés intellectuelles et sensorielles et un sommeil plus ou moins profond. Les sensations s'émoussent ainsi que la perception de la douleur. Avec des doses un peu fortes on voit apparaître une véritable analgésie qui persiste encore lorsque les symptômes graves de l'intoxication se sont dissipés. A cette période on peut voir l'animal marcher normalement et se diriger sans embarras, mais ne manifester aucune réaction aux excitations douloureuses lorsqu'on lui serre un membre, la queue ou une oreille. Si le cerveau paraît être surtout touché par ce médicament, le bulbe est également fortement atteint, et c'est à cette action qu'il faut rapporter les vomissements, les troubles intestinaux et les troubles respiratoires. A cette période la conservation parfaite des réflexes médullaires et l'intégrité

des mouvements de progression et d'équilibre indiquent la conservation des fonctions médullaires ; la moelle n'est paralysée qu'en dernier lieu lorsque l'animal tombe dans un état comateux et qu'il est près de mourir par asphyxie.

C'est grâce à cette paralysie que l'on ne constate pas de convulsions terminales.

Les troncs nerveux sont peu influencés ; cependant, on remarque pendant l'intoxication une diminution de l'excitabilité.

Action sur la température. — Chez le chien, une demi-heure après l'ingestion de 1 gramme d'extrait par kilogramme, Altamirano a constaté un abaissement de la température qui peut atteindre 2° à la fin de l'heure.

Cet abaissement est passager ; la température remonte progressivement et elle est à nouveau normale au bout de deux heures et demie environ. Il se produit alors une réaction en vertu de laquelle la production de chaleur est plus active, comme on peut en juger par la rapidité avec laquelle s'élève le thermomètre, un autre chien servant de témoin.

Quand la dose injectée est toxique, la température baisse de 6 à 8° en l'espace de 6 heures ; mais elle ne remonte pas ultérieurement et l'animal meurt en état d'hypothermie et de stupeur profonde (Altamirano).

Le mécanisme de la production de cette hypothermie n'est pas expliqué. Pour Altamirano, le *Casimiroa edulis* agirait d'abord comme paralysant des centres de thermogénèse, mais il y aurait en outre pour Chevalier inhibition partielle des globules rouges et surtout vaso-dilatation périphérique paralytique intense qui, comme dans l'intoxication chloralique, vient accentuer l'hypothermie en augmentant les pertes de chaleur par rayonnement.

Action sur l'appareil respiratoire. — Tout d'abord, dans une première période, on voit se produire de l'accélération des mouvements respiratoires, mais elle est passagère et fait bientôt place, avec des doses non toxiques, à un ralentissement de ces mêmes mouvements. Avec des doses fortes M. Chevalier a vu survenir de la dyspnée expiratoire. Cette perturbation respiratoire est l'un des symptômes les plus constants, les plus tenaces et les plus caractéristiques de l'intoxication. Elle est due en grande partie à l'action bulbair de la drogue et aussi à la parésie des muscles thoraciques.

Les animaux meurent toujours par paralysie respiratoire et le cœur continue à battre quelques minutes après la cessation des mouvements thoraciques.

Action sur l'appareil circulatoire. — L'action de l'extrait de *Casimiroa edulis* sur la circulation se traduit, dès le début, par une diminution du nombre, mais surtout de l'énergie des contractions cardiaques. En même temps on constate un abaissement rapide de la tension sanguine avec vasodilatation périphérique intense (Chevalier). Le cœur s'arrête en diastole, le ventricule gauche plein de caillots noirs dus à l'asphyxie.

La paralysie du système nerveux central explique facilement le ralentissement cardiaque et la baisse de la tension sanguine; mais il est nécessaire d'invoquer une action directe de la substance toxique sur le muscle cardiaque pour expliquer la diminution rapide et considérable de l'énergie cardiaque. A ce point de vue, M. Chevalier rapproche l'action de l'extrait de *Casimiroa* de celle qui détermine le chloral.

Action sur les sécrétions. — Toutes les sécrétions et en particulier la sécrétion urinaire, celle de l'estomac et celle de l'intestin sont augmentées sous l'influence de l'ingestion d'extrait de *Casimiroa edulis*. Le mécanisme de cette hypersécrétion, d'après Altamirano, serait surtout d'origine nerveuse et non provoquée par action locale sur les muqueuses stomacale et intestinale.

L'hypersécrétion n'apparaît pas moins de 20 minutes après l'injection sous-cutanée, et on l'observe en même temps encore que se montrent les symptômes nerveux signalés plus haut. On constate aussi une hyperhémie notable du tube digestif déterminée par paralysie des vaso-moteurs.

Ce phénomène jouerait peut-être un rôle important dans la production de cette hypersécrétion (Altamirano). On peut également admettre une action locale par élimination de la substance à travers la muqueuse intestinale, comme cela se passe pour l'ipéca, par exemple. Le fait n'est pas impossible, mais l'action centrale est plus probable puisque le *Casimiroa* n'agit pas, d'après les auteurs, sur les extrémités périphériques des nerfs mais presque uniquement sur les centres. D'autre part l'application directe d'extrait sur la muqueuse stomacale ne détermine l'hypersécrétion que lorsqu'il a été absorbé (Altamirano).

La sécrétion de l'estomac est constituée par un liquide acide très fluide, de couleur brune : elle constitue une gastrorrhée. L'exagération de la sécrétion intestinale détermine l'évacuation d'excréments solides plus ou moins pâteux ou même liquides.

La sécrétion urinaire paraît être également augmentée d'une façon constante.

Le liquide éliminé ne présente aucune modification importante (Chevalier).

Action sur l'appareil digestif. — L'hypersécrétion gastro-intestinale s'accompagne le plus souvent de vomissements forts et abondants, d'évacuation de matières solides et liquides avec tenesme, de relâchement du cardia et du sphincter anal par lequel s'échappent librement et involontairement les sécrétions.

D'après Altamirano, la muqueuse duodénale est toujours très congestionnée chez les chiens soumis à l'autopsie.

L'appétit disparaît sous l'influence de la drogue, mais il se recouvre rapidement quand les accidents sont légers.

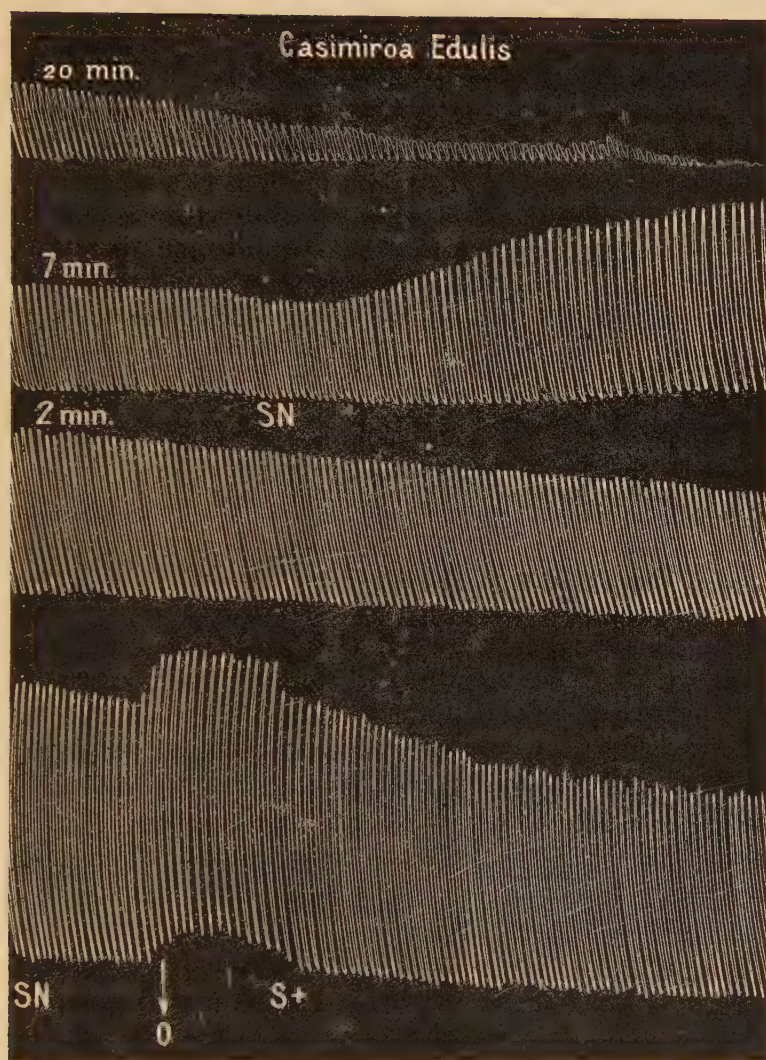
Extrait d'écorce de *Casimiroa edulis*. — Dans son étude sur le *Casimiroa*, Altamirano indique que l'expérimentation physiologique réalisée dans des conditions analogues avec l'extrait d'écorce ne lui a pas donné les mêmes résultats tant au point de vue de la toxicité que de l'action physiologique de la drogue.

L'extrait d'écorce possède encore des propriétés toxiques, mais ne détermine plus chez les animaux la production du sommeil, mais seulement un état paralytique plus ou moins complet, sans perte de la connaissance ni perte de la sensibilité.

Glucoalcaloïde.

L'alcaloïde isolé de cette écorce fut également examiné par Altamirano et il put constater qu'il ne détermine plus d'effets hypnotiques mais seulement des accidents toxiques.

Voulant étudier l'action pharmacologique de cette drogue et vérifier les résultats expérimentaux des observateurs mexicains, M. Chevalier isola de la graine, par la méthode indiquée par Bikern, le gluco-alcaloïde du *Casimiroa* et il put constater à sa grande stupéfaction que ce corps déterminait à fortes doses des accidents toxiques, mais nulle-



Tracé de cœur de lapin, isolé, en circulation artificielle par la méthode de Langendorff, irrigué avec du sérum de Locke contenant 1/100.000 de glucocalcoïde.

ment d'effet hypnotique chez les divers animaux en expérience.

A la suite de l'injection intra-péritonéale de 0 gr. 20 de glucoalcaloïde par kilogramme d'animal à des cobayes ou à des lapins, il vit survenir de la paraplégie, des troubles respiratoires analogues à ceux signalés avec l'extrait total, mais également de petits mouvements convulsifs toniques qui persistèrent jusqu'à la fin de l'intoxication, accompagnant les efforts respiratoires de plus en plus infructueux de l'animal. Finalement, l'animal meurt par asphyxie et présentant de la paralysie généralisée.

La conscience de l'animal est conservée et sa sensibilité persiste en partie du moins jusqu'à la fin de l'intoxication.

Le glucoalcaloïde n'est donc pas l'agent auquel l'extrait doit son activité, et c'est vraisemblablement à l'essence et aux résines qu'il faut avec M. Chevalier rapporter ce pouvoir hypnotique.

L'action de cet alcaloïde étudiée sur le cœur isolé du lapin montre comme le prouve le tracé suivant, pris par M. Chevalier, qu'il est susceptible de contribuer pour une bonne part à l'action cardiaque dépressive signalée par Altamirano.

En effet, une solution à 1 p. 100.000 suffit pour déterminer rapidement une diminution d'énergie des contractions cardiaques qui reprennent une intensité presque normale lorsque le cœur est irrigué à nouveau par du sérum de Locke pur.

Chez le chien, cet alcaloïde injecté par voie intra-veineuse ne paraît pas très toxique, et comme a pu le constater M. Chevalier dans l'expérience suivante, une dose de 1 centigramme par kilogramme d'animal détermina simplement un abaissement de la pression sanguine avec dimi-

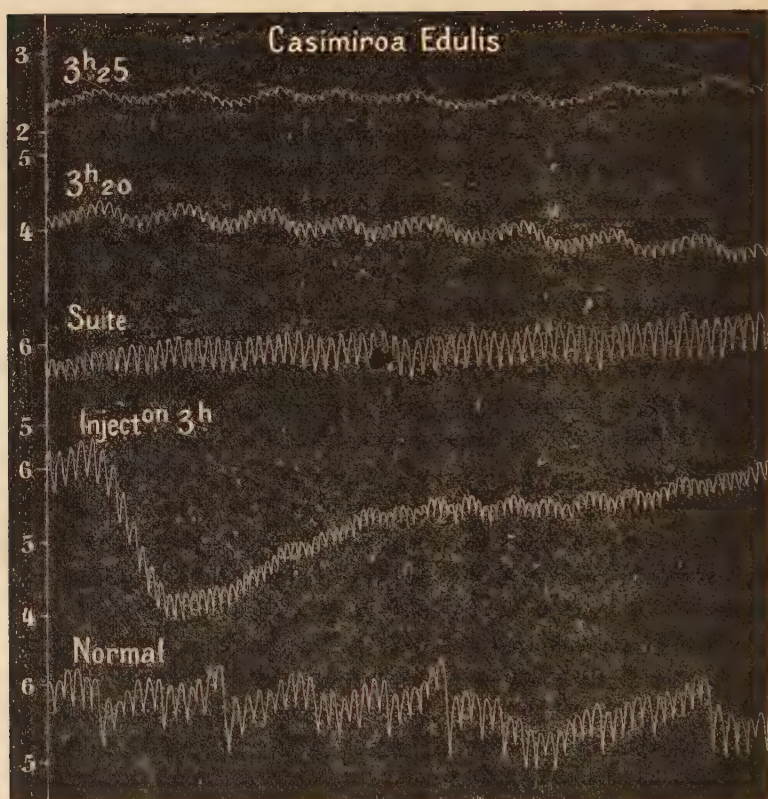
nution de l'énergie cardiaque et ralentissement persistant pendant plusieurs heures.

Par cette voie, pour voir se produire des accidents toxiques mortels évoluant en deux ou trois jours, il fallut atteindre des doses de 4 et 5 centigrammes par kilogramme d'animal.

Voici à titre documentaire l'expérience concernant le chien dont nous fournissons le tracé :

Chien griffon, 9 kil. 500. Chloralosé. Injection intra-veineuse par la veine saphène. Pression fémorale avec le kymographion de Ludwig.

	Pression en mill. de Hg	Pulsations par minute	Observations.
Normal	100-124	116	
	Injection de 0 gr. 02		
2 h. 40	Chute de pression brusque à 70 mill., légère accélération cardiaque à 168 avec diminution d'énergie, puis réascension lente à 104 et reprise progressive d'énergie.		
2 h. 45	110-124	112	
3 h.	2 ^e injection de 0 gr. 02		
	De nouveau, chute à 80 mill. Accélération, puis réascension de la pression comme précédemment.		
3 h. 01	120-130	112	
3 h. 10	115-125	112	
3 h. 15	3 ^e injection de 0 gr. 04		
	Chute à 80 mill. avec accélération et diminution d'énergie, puis il y a une tentative de réascension jusqu'à 107, puis à nouveau une baisse de la tension lente et progressive avec diminution d'énergie :		
	80-90	140	
3 h. 20	80-90	144	
3 h. 25	80-90	162	
3 h. 35	48-54	102	
	A partir de ce moment la pression tend à remonter progressivement et l'énergie cardiaque reprend.		
4 h. 50	98-116	120	
	Le lendemain l'animal est à peu près remis.		



Tracé de pression sanguine prise dans la fémorale d'un chien
de 9 k. 500 chloralosé.

ACTION THÉRAPEUTIQUE

Une fois connue et bien définie l'action hypnotique du *Casimiroa edulis* sur les animaux, il était naturel d'essayer de faire profiter l'homme d'une propriété aussi utile. Les premières recherches dans ce but furent entreprises par la section de thérapeutique de l'Institut médical de Mexico en 1898 et le Dr Martinez del Campo, la même année, rapporte 16 cas d'insomnie de différente origine traités avec succès par le *Casimiroa* dans le service de clinique thérapeutique de l'hôpital Saint-André, à Mexico.

Les Drs Altamirano, Torrès, Orvañanos, Armendaris, Bandera, Cortès et Bulman signalent des résultats identiques.

A l'hôpital des femmes aliénées, dans le service du Dr Lopez Hermosa, on a également mis à profit les propriétés hypnotiques du *Casimiroa edulis* dans 125 cas, sans un seul insuccès comme le prouve le rapport du Dr Liborio Sanchez. Le même document signale encore les brillants résultats qu'a donnés comme calmant le *Casimiroa* associé au bromure de potassium. La statistique qui porte sur 411 cas dans lesquels cette association médicamenteuse fut employée pour calmer l'excitation chez des aliénés, comporte 371 succès et 40 insuccès.

On peut objecter que ces chiffres n'entraînent pas une conviction complète, puisque dans ces cas le *Casimiroa* fut employé concurremment au bromure de potassium qui, lui, est un sédatif éprouvé. Il existe cependant une observation

du D^r Altamirano dans laquelle le *Casimiroa edulis*, employé seul, calma la douleur, l'agitation, le délire et procura un sommeil tranquille de quatre à cinq heures chez une fillette au 15^e jour d'une méningite tuberculeuse.

Les bons résultats obtenus dans le cas présent ne pouvaient donc être attribués à quelque autre médicament, d'autant plus qu'une fois l'effet du *Casimiroa* épuisé, les accidents reparaissaient pour disparaître à nouveau lorsqu'on en reprenait l'usage. Il en fut ainsi pendant deux jours au bout desquels il fallut augmenter la dose de drogue pour obtenir des effets équivalents; trois jours après il fallut l'augmenter encore; les symptômes de plus en plus intenses réclamaient naturellement de plus fortes doses de médicament.

Malgré l'éloquence de ce fait on ne pourrait évidemment conclure que le *Casimiroa* est un sédatif du système nerveux au moins égal au bromure de potassium; cependant cette observation justifierait de nouvelles expérimentations.

Pour en revenir à la propriété principale du *Casimiroa*, son action hypnotique, le D^r Martinez del Campo dit que le sommeil provoqué par la teinture de cette plante est un sommeil tranquille, qu'il s'obtient environ une heure après la prise de la drogue, qu'il dure de quatre à six heures avec la dose moyenne que nous indiquerons et enfin qu'au réveil les malades ne ressentent aucun trouble.

Des remarques en tout point semblables ont été faites par les médecins déjà cités et plus particulièrement par les D^{rs} Orvañanos, Armendaris et Cortès qui disent n'avoir jamais eu avec le *Casimiroa* les inconvénients de quelques autres hypnotiques.

Les médecins de l'Institut médical de Mexico ont constaté quelques échecs de cette plante comme hypnotique, mais

outre qu'il n'y a pas de médicament infailible, il faut reconnaître cependant que, dans la majorité des cas où le *Casimiroa* a été employé, il a répondu à ce que l'on attendait de lui. Un des échecs cités se rapporte à l'un des médecins les plus distingués de Mexico qui depuis quelques mois souffrait d'insomnie nerveuse et chez qui les doses usuelles de *Casimiroa* ne purent arriver à provoquer le sommeil. Il est bon d'ajouter que ce médecin l'avait employé conjointement à différents autres hypnotiques. Le plus souvent les échecs sont dus à certaines résistances personnelles et il serait indiqué, dans ces cas, d'augmenter les doses.

Le Dr Ovañanos donne à ses observations les conclusions suivantes :

« 1° L'action du *Casimiroa* est égale à celle des autres hypnotiques en cas d'insomnie par excitation cérébrale ou par abus de boissons alcooliques ;

« 2° Il semble bien plus favoriser le sommeil que le provoquer ;

« 3° Il produit un sommeil *tranquille et réparateur* comparable au sommeil naturel ;

« 4° Il ne produit aucun cauchemar, ni, au réveil, cet état nauséux et désagréable, cette légère céphalalgie qui s'observent avec quelques autres hypnotiques.

« 5° En dehors de l'action hypnotique, on n'observe avec lui, aux doses moyennes, aucune autre action physiologique ou toxique même en prolongeant longtemps son emploi. »

La section physiologique de l'Institut médical de Mexico, après ses études expérimentales sur le *Casimiroa edulis*, pensait que l'on pourrait utiliser chez les malades quelques-unes des importantes modifications physiologiques consta-

tées chez les animaux, comme l'action hypnotique, l'action analgésique, l'action anticonvulsivante et l'action antithermique.

Nous avons vu que l'action hypnotique est affirmée par de nombreux auteurs.

L'action analgésique semblerait prouvée par quelques observations du D^r Altamirano. Une de ces observations se rapporte à la fillette atteinte de méningite tuberculeuse, nous en avons déjà parlé ; une autre (avril 1899) se rapporte à un cas de rhumatisme articulaire généralisé dont aucun traitement n'avait pu atténuer les douleurs. Le D^r Altamirano administra des graines de *Casimiroa* et, en un jour, les douleurs disparurent « comme par enchantement ». Dans deux autres cas de rhumatisme, le D^r Altamirano aurait obtenu par la même médication un succès tout aussi rapide. Ces observations mériteraient d'être confirmées. Nous n'avons pas constaté que le *Casimiroa* ait une action analgésique bien marquée.

Quant à l'action antithermique il résulte de quelques observations du D^r Torrès que l'extrait de graines de *Casimiroa* employé chez des tuberculeux à des doses variant de 0 gr. 40 à 1 gr. 25 n'amena aucun abaissement de la température. En revanche l'extrait leur procura le sommeil dont ils étaient depuis longtemps privés. Avec des doses de 6 grammes d'extrait fluide continuées pendant dix jours nous n'avons pas non plus constaté d'action antithermique, soit chez les tuberculeux, soit chez d'autres malades fébriles.

En revanche, chez deux malades éthyliques (obs. IV et VI) qui présentaient du délire nocturne et une agitation intense, nous avons obtenu une sédation très marquée et durable en leur donnant d'emblée et une seule fois 6 grammes d'extrait fluide.

Pharmacologie. — Posologie.

Les auteurs mexicains emploient le *Casimiroa* comme hypnotique sous forme d'extrait hydro-alcoolique de graines à la dose de 0 gr. 50 à 1 gramme en potion, ou en capsules de 0 gr. 25 chacune.

Le professeur Altamirano conseille de traiter l'extrait desséché par le sous-acétate de plomb pour enlever toutes les matières inertes. On se débarrasse ensuite du plomb par l'acide sulfurique et cette préparation peut s'administrer sous la même forme et aux mêmes doses que l'extrait précédent.

Les expériences faites par les auteurs mexicains sur le chien leur ont permis de fixer à 3 grammes par kilogramme chez cet animal l'équivalent toxique de l'extrait hydro-alcoolique, ce qui ferait 210 grammes chez un homme de 70 kilogrammes. Lorsqu'on emploie de l'extrait purifié par le sous-acétate de plomb, la dose toxique, quoique abaissée, reste à 1 gr. 50 par kilogramme de chien, soit 84 grammes pour un homme de 70 kilogrammes. Même en tenant compte de ce fait que les animaux supérieurs se montrent plus sensibles au *Casimiroa* que les animaux inférieurs, on reste avoir malgré tout une distance très grande entre les doses qui, la plupart du temps, provoqueront le sommeil et celles, indéterminées, qui pourraient intoxiquer l'homme.

Nous nous sommes servi dans nos essais de l'extrait fluide de *Casimiroa edulis* à l'exclusion de toute autre préparation.

Nous avons commencé par faire prendre aux malades une cuillerée à café, soit 3 grammes, d'extrait fluide en potion vers sept heures du soir. L'action très nette le premier jour, encore sensible le second, cessait le plus souvent

le troisième ; nous donnions alors deux cuillerées dans les mêmes conditions.

Chez certains malades, l'accoutumance s'établissait dès le second jour. Aussi, étant donnée l'innocuité pratique du *Casimiroa edulis* nous n'avons pas tardé à donner aux malades, dès la première fois, deux cuillerées à café, soit 6 grammes d'extrait fluide. Il nous a paru utile aussi de leur faire prendre cette potion à six heures du soir au lieu de sept, car nous avons cru nous apercevoir que la drogue n'agissait qu'une heure et demie à deux heures après son ingestion.

La dose de 6 grammes d'extrait fluide est celle à laquelle nous nous sommes toujours tenu pour la première fois, même chez les individus présentant de l'excitation. Elle nous a toujours réussi et le plus souvent l'état du malade ne justifiait plus l'emploi de la drogue avant que l'accoutumance se soit produite.

Voici d'après M. Bocquillon les différentes formes sous lesquelles on peut employer la graine de *Casimiroa edulis* :

1° *Poudre de graines de Casimiroa edulis.*

La poudre de graines n'est pas employée en nature. Elle est d'un goût désagréable et il en faudrait aussi prendre une trop grande quantité ; elle ne sert qu'à préparer les extraits.

Graines de *Casimiroa edulis*. Q. V.

Cassez au marteau de bois la graine et recueillez l'amande. Après torréfaction selon la méthode mexicaine, coupez les amandes en petites rondelles, desséchez dans une étuve chauffée seulement à 25° ; pulvériser et passez au tamis 37.

2° *Teinture de Casimiroa edulis.*

Poudre de graines de <i>Casimiroa edulis</i> ...	100 gr.
Alcool à 60°.....	500 »

Faites macérer en vase clos pendant dix jours en agitant de temps en temps. Passez avec expression et filtrez. Cette teinture étant au cinquième serait employée, en prenant comme unité nos doses d'extrait fluide, à la dose de 15 à 30 grammes.

3° *Extrait fluide de Casimiroa edulis.*

Poudre de graines de <i>Casimiroa edulis</i> ...	1.000 gr.
Alcool à 60°.....	Q. S.

Humectez uniformément la poudre avec 500 grammes d'alcool à 60°. Après deux heures de contact en vase clos, introduisez-la dans un percolateur ; ajoutez de nouvel alcool jusqu'à recouvrir complètement le mélange. Dès que le liquide commencera à s'égoutter, fermez l'orifice inférieur et recouvrez l'appareil. Laissez macérer 24 heures, procédez à la lixiviation, ouvrez le robinet et recueillez les 800 grammes de liquide écoulés en premier lieu. Achevez l'opération. Distillez les liqueurs pour retirer l'alcool et concentrez le résidu jusqu'à réduction à 200 grammes que vous ajouterez à la portion mise à part de façon à obtenir en tout 1.000 grammes d'extrait fluide.

Laissez reposer pendant deux jours dans un endroit bien frais, filtrez.

L'extrait fluide s'emploie aux doses moyennes de 3 à 6 grammes.

4° *Extrait alcoolique de Casimiroa edulis.*

Graines de <i>Casimiroa edulis</i>	1.000
Alcool à 70°.....	6.000

Humectez uniformément la poudre avec 500 grammes d'alcool. Après deux heures de contact en vase clos, introduisez-la dans un percolateur ; ajoutez de nouvel alcool et quand celui-ci commencera à s'écouler fermez le robinet et

recouvrez l'appareil. Laissez macérer 24 heures. Procédez à la lixiviation avec le reste de l'alcool présent. Distillez la liqueur pour en retirer l'alcool, laissez refroidir, filtrez et concentrez le résidu au bain-marie jusqu'à consistance d'extrait mou.

S'emploierait à la dose de 1 à 2 grammes.

Toutes les doses indiquées sont des doses moyennes qui pourraient être largement dépassées.

Etant donnée la grande quantité d'amidon que l'on trouve dans les graines, M. Bocquillon pense que l'on doit préparer des extraits alcooliques et non des extraits aqueux qu'il serait impossible de filtrer, l'amidon se prenant en gelée.

M. Bocquillon traitant comme il a été dit 200 grammes de poudre de graines de *Casimiroa* en a obtenu 65 grammes d'extrait mou alcoolique. Soit, pour cent, 32 gr. 50. L'extrait mou est donc 3 fois plus actif que l'extrait fluide.

Observations.

OBSERVATION I.

Le Ch. P..., âgé de 48 ans, journalier, Lit 18 bis. Salle Louis.
Tuberculose. Sciatique.

Température de 37° 3 à 37° 9.

Le malade se plaignant d'insomnie, on lui donne le 19 mai à 6 heures du soir une potion contenant 1 cuillerée à café (3 gr.) d'extrait fluide de *Casimiroa edulis*.

Le 20. — Le malade dit avoir bien dormi.

Le 21. — Même résultat.

Le 22. — Le malade a peu dormi. Sa jambe est le siège de douleurs qui l'ont souvent réveillé.

Le 23. — La dose a été portée à 2 cuillerées à café (6 gr.).
Le malade a mieux reposé que la nuit précédente, mais souffre toujours de sa jambe.

Du 24 au 26. — Le malade dort peu.

Le 26. — L'effet hypnotique s'étant atténué on donne 3 cuillerées à café (9 gr.).

Le 27. — Le malade a bien dormi. La douleur de sa sciatique a d'ailleurs diminué depuis deux jours.

Le 30. — Chaque soir le malade a reçu trois cuillerées à café d'extrait fluide. Il a parfaitement bien dormi.

La température n'a subi aucune modification. Aucun trouble n'a été signalé.

OBSERVATION II.

A. C..., âgé de 37 ans, journalier. Lit 17. Salle Louis. Tuberculose. Pas de fièvre.

Le malade, qui dort mal, est mis à l'extrait fluide de *Casimiroa*. Une cuillerée à café le 19 mai au soir.

Le 20. — Le malade a bien dormi.

Le 21. — Le malade a moins bien dormi que la nuit précédente.

Le 22. — Le malade n'a pas dormi du tout.

Le 24. — La dose a été portée la veille à 2 cuillerées à café (6 gr.). Le malade dort très bien.

Jusqu'au 30 mai, la même dose produit le même résultat sans le moindre trouble.

OBSERVATION III.

L. G..., 41 ans, couvreur. Lit 24. Salle Louis.

Tuberculose. Température aux environs de 38° à 38° 5.

Pour combattre l'insomnie du malade on lui donne de l'extrait fluide de *Casimiroa*, mais on débute par 2 cuillerées à café (6 gr.)

Du 23 mai au 30 mai le malade a pris chaque soir à 6 heures la dose d'extrait. Il dort très bien. Pas d'action sur la température.

Le malade est sorti le 2 juin ayant toujours bien dormi quoique depuis le 30 mai on ait supprimé le *Casimiroa*.

OBSERVATION IV.

H. P..., 48 ans, maître d'hôtel. Lit n° 9. Salle Louis. Accès de goutte articulaire.

Le malade, qui est un éthylique, entre le 24 mai. Le 25, à la visite, il se plaint de son insomnie. Il est très agité.

Le soir on lui donne 2 cuillerées d'extrait fluide.

Le 26. — Le malade a passé une nuit très calme. Il a dormi et se trouve encore au moment de la visite dans un état de somnolence marqué.

Le malade étant resté calme pendant la journée, on ne lui donne pas d'extrait le soir.

OBSERVATION V.

J. D..., 16 ans. Salle Louis. N° 4.

Malade en observation.

Le 2 juin. — Avec une cuillerée à café d'extrait fluide, dort très bien. A la visite du matin il présentait le même état de somnolence que le malade de l'observation VI.

OBSERVATION VI.

E. M..., 36 ans. Salle Louis. N° 2.

Pneumonie gauche. Ethylique.

Fièvre élevée. Excitation. Délire nocturne.

Le 1^{er} juin. — Fièvre 40° 4.

Le 2 juin. — On donne 2 cuillerées à café de *Casimiroa*.

Le 3. — Nuit bonne, très tranquille, pas de délire. Le matin, à la visite, le malade somnole encore.

Le 4. — On n'a pas renouvelé la dose de *Casimiroa*. Le malade est tranquille et a dormi. La température a d'ailleurs baissé et la défervescence se produit le 5.

OBSERVATION VII.

L. L..., 57 ans, peintre en bâtiment. Lit 1 bis. Salle Louis.

Néphrite saturnine.

Hémiplégie ancienne. Hypertension artérielle. Gros disque d'albumine dans l'urine.

Le malade se plaignant d'insomnie on lui donne, le 3 juin au soir, 2 cuillerées d'extrait fluide de *Casimiroa*. Pouls, 60.

La tension artérielle est prise le matin avec le sphygmomètre du Dr Amblard :

Tension maxima, 24,5 à 25
— minima, 16,5 à 17,5
— capillaire, 22

Albumine, 0 gr. 80 environ.

Le 4. — Le malade dit avoir bien dormi de minuit à 5 heures.

La tension artérielle est prise.

Tension maxima, 24,5 à 25
— minima, 16, à 17,5

Le 5. — Même dose. Le malade a dormi de 11 h. à 4 h.

Le 6. — Même dose. Même résultat. Albumine 0 gr. 80.

Le 7. — Le malade prend du *Casimiroa* depuis 4 jours. Il reconnaît dormir de mieux en mieux.

La tension artérielle et l'albumine ne sont pas influencées.

Le 12. — Le malade prend toujours 2 cuillerées de *Casimiroa*.

Il dort très bien. Pouls 60. La tension artérielle n'a pas changé. Albumine 0 gr. 80.

On cesse le *Casimiroa edulis*.

OBSERVATION VIII.

J. M..., 59 ans. Lit 5 bis. Salle Louis.

Pneumonie.

Le 9. — Température 40° le soir. 2 cuillerées de *Casimiroa*.

Le 10. — Le malade a bien dormi, beaucoup mieux que les nuits précédentes. Température, 39°9 le matin.*

Le 11. — N'a pas pris son extrait fluide. Défervescence le 12.

OBSERVATION IX.

A. P..., 25 ans. Lit 6 bis. Salle Louis.

Rhumatisme polyarticulaire aigu.

Le 9 juin. — Température, 40°2 le matin; 40°6 le soir. Albumine. On donne 2 cuillerées de *Casimiroa*.

Le 10. — Le malade dit avoir assez bien dormi. Température 39°6 matin.

Le 11. — Même dose. Le malade fait une poussée vers une nouvelle articulation. Insomnie. Cauchemars.

OBSERVATION X.

P. A..., 26 ans. Lit 8.

Congestion pleuro-pulmonaire droite.

Le 9. — Le soir 2 cuillerées de *Casimiroa*, le malade s'étant plaint de ne pas dormir du tout. Température, 37°9 soir.

Le 10. — N'a pris que la moitié de sa potion. Il dit cependant avoir bien dormi toute la nuit. Température, 36°8 le matin.

OBSERVATION XI.

X. G..., 87 ans.

Vieillard atteint d'une fracture du col du fémur. Insomnie. Une cuillerée à café de *Casimiroa* lui procure un sommeil calme et sans troubles. Cette médication fut continuée à intervalles irréguliers pendant 6 semaines avec le même succès.

OBSERVATION XII.

H. D..., 35 ans. Lit 24. Salle Louis.

Tuberculose pulmonaire et laryngée. Température, 38 à 38°5.

Le 8 juin. — 2 cuillerées de *Casimiroa*.

Le 9. — Le malade a peu dormi. Sommeil entrecoupé.

Le 10. — Même dose. Le malade dort mal.

Le 11. — Même dose. Le malade a dormi assez bien.

Le 12. — Le malade n'a pas eu de *Casimiroa*. Insomnie complète. On donne le soir 3 cuillerées d'extrait fluide.

Le 13. — Sommeil toute la nuit.

Le 14. — Même dose. Même résultat. Aucun trouble.

CONCLUSIONS

I. — Le *Casimiroa edulis*, plante mexicaine de la famille des Rutacées, peut rendre comme hypnotique de grands services en thérapeutique. Il mérite de prendre dans l'arsenal thérapeutique une place importante, car il ne présente aucun des inconvénients qui limitent si souvent l'emploi des autres hypnotiques, l'opium en particulier.

II. — L'extrait fluide de graines employé à la dose d'une à deux cuillerées à café, 3 à 6 grammes, produit ; deux heures environ après l'ingestion, un sommeil calme et réparateur d'une durée de cinq à six heures. Cette action est surtout très nette dans les insomnies par excitation nerveuse.

III. — La dose toxique de l'extrait est très élevée. Aux doses thérapeutiques indiquées il est sans action sur l'albuminurie et la température ; la tension vasculaire ne semble pas être influencée.

IV. — Cependant, étant donnée son action dépressive nettement constatée chez les animaux, l'extrait de *Casimiroa* ne sera pas prescrit chez les malades dont la fibre cardiaque est touchée (myocardites). C'est là, croyons-nous, la seule contre-indication.

Vu :

Le Président de la Thèse,
ALBERT ROBIN.

Vu :

Le Doyen,
D. LANDOUZY.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
L. LIARD.

